

V. Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.

(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Neisser.)

Impfungen an Affen mit dem Erreger des Ulcus molle.

Von Dr. Egon Tomaszewski, ehemaligem Assistenten der Klinik, jetzigem Assistenten der medizinischen Klinik in Halle a. S.

Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts sind, hauptsächlich in Frankreich, mit dem Sekrete von weichen Schankern zahlreiche Impfversuche an Thieren gemacht worden; so von Auzias Turenne, Robert de Welz, Diday, Ricordi, Horand und Peuch und noch von vielen anderen. Leider sind mir die Arbeiten fast aller genannten Autoren nur in Referaten zugänglich gewesen. Immerhin dürfte es auch so von Interesse sein, das Wesentliche ihrer Resultate kurz mitzuthemen.

Die ausgedehntesten Impfversuche scheint Auzias Turenne gemacht zu haben. Nach seinen Experimenten ist am empfänglichsten für Ulcus molle-Eiter der Affe. Bei dieser Thierspezies erzeugt das Sekret eines weichen Schankers ein Inokulationsulcus, das sich in Generationen fortimpfen lässt, ohne jedoch Allgemeinerscheinungen zu bedingen. Die Rückimpfbarkeit solcher Inokulationsgeschwüre auf den Menschen hat dann Robert de Welz durch Versuche an sich selbst dargethan; denn er impfte sich dreimal mit dem Eiter von Impfpusteln eines Makakoaffen mit positivem Erfolge.

Im Jahre 1851 hat ferner Diday mit Ulcus molle-Sekret am Ohre einer Katze eine Pustel erzeugt, deren Eiter, auf seinen eigenen Penis verimpft, ein phagedänisches Ulcus hervorrief, dem sich später noch ein phlegmonöser Inguinalbubo anschloss.

Ricordi will bei Kaninchen positive Impfergebnisse erzielt haben. In einem Falle komplizierte sich die Impfpustel mit einem Bubo, dessen Eiter an einem anderen Kaninchen wieder eine charakteristische Pustel erzeugte.

Endlich haben noch Horand und Peuch 1870 recht eingehende Versuche angestellt, deren Resultate allerdings mit denen früherer Untersucher nicht übereinstimmen. Denn bei Katzen verliefen ihre Inokulationen gänzlich negativ, und bei Hunden traten zwar umschriebene leichte Hautentzündungen auf; aber die gleichen Erscheinungen wurden auch mit Haarseileiter ausgelöst.

Allen angeführten Experimenten ist indess kein voller Beweiswerth beizumessen. Denn einmal differieren die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren in recht wesentlichen Punkten — nur beim Affen waren alle Impfversuche positiv ausgefallen — und dann fehlte diesen älteren Autoren jedes wissenschaftliche Hilfsmittel, um die spezifische Natur ihrer Impfgeschwüre sicher zu beweisen. Die Identität des klinischen Bildes kann nicht als vollgültiger Beweis gelten, war zudem auch häufig genug gar nicht vorhanden. Und die Erzeugung einfacher Pusteln entbehrt jeder Bedeutung, auch wenn sich dieselben in Generationen fortimpfen lassen. Denn in dem Jahrzehnte langen Streit zwischen Unitariern und Dualisten hatten zahlreiche Forscher (Pick, Morgan, Ricord, Rinecker, Vidal, Tanturri, Wigglesworth, Finger etc.) den Beweis geliefert, dass wenigstens beim Menschen mit Eiter der verschiedensten Provenienz in Generationen weiterimpfbare Pusteln erzeugt werden können.

Ein wissenschaftlich brauchbares Hilfsmittel haben uns erst die Arbeiten von Ducrey, Krefting und Unna gebracht. Denn ihre Untersuchungen sowie zahlreiche bestätigende Arbeiten anderer Autoren stellten die Thatsache ganz sicher, dass sich in jedem Ulcus molle eine besondere, morphologisch wie tinktoriell wohl charakterisirte Stäbchenart nachweisen lässt. Diese Streptobazillen finden sich auch regelmässig in allen Inokulationschankern. Und es liegt auf der Hand, dass der Nachweis dieser Streptobazillen in Impfpusteln von Thieren die spezifische Natur dieser Pusteln sehr wahrscheinlich erscheinen lässt. Deshalb bedeuten die von Charles Nicolle im Jahre 1900 an Affen an-

gestellten Versuche einen entschiedenen Fortschritt. Denn Nicolle hat in den Impfgeschwüren seiner Affen im Ausstrichpräparat wie in Gewebsschnitten Streptobazillen in einwandfreier Weise nachgewiesen.

Freilich lassen sich auch gegen diese Experimente noch Einwendungen erheben, weil nur durch Impfung mit Reinkulturen von Streptobazillen ein unanfechtbarer definitiver Beweis sich erbringen lässt. In jüngster Zeit nun haben Besançon, Lenglet und ich selbst aus klinisch typischen Ulcera molliä auf sogenanntem Blutagar Kulturen gezüchtet, an deren ätiologischer Bedeutung für das Ulcus molle zur Zeit wohl kein Zweifel mehr bestehen kann.

Mit solchen Reinkulturen habe ich im April 1903 noch einmal an zwei Affen, einem Kronen- und einem Javaaffen Impfversuche vorgenommen, und zwar in beiden Fällen mit positivem Erfolg.

Versuchsanordnung und Versuchsergebnisse waren kurz folgende: Zur Inokulation benutzte ich zwei Streptobazillensämme (Stämme I und II), die ich aus dem Eiter zweier venerischer Bubonen gezüchtet hatte. Dass es sich in der That um Reinkulturen des Erregers des Ulcus molle handelte, dafür führe ich folgende Beweise an:

1. Die Kulturen bestanden aus grauen bis graugelblichen scheibenförmigen Kolonien; diese Kolonien zeigten nur geringe Neigung zur Confluenz, waren auf der Agaroberfläche verschieblich und konnten mit spitzer Platinnadel in toto abgehoben werden.

2. Diese Kolonien wuchsen ausschliesslich auf Kaninchen- und Menschenblutagar und im Condenswasser dieses Nährbodens.

3. Die Blutagarkulturen bestanden mikroskopisch aus unbeweglichen, gramunbeständigen, kürzeren und längeren Stäbchen, die die Neigung hatten zu paralleler Lagerung und zur Bildung kurzer Ketten (drei bis fünf Glieder).

4. Im Condenswasser bildeten diese Kulturen lange, zum Theil vielfach verschlungene und oft anderthalb Gesichtsfelder (homogene Oelimmersion $\frac{1}{12}$ Zeiss. Comp. Okular 4) und mehr einnehmende Ketten, von gleichem morphologischen und tinktoriellen Verhalten der Einzelglieder, wie die Agarkulturen.

5. Bei weissen Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen verlief intrakutane Inokulation (eine platinöse Reinkulturmasse) und intraperitoneale Injektion (0,5 ccm einer ziemlich dichten Suspension: eine reichlich gewachsene Blutagarkultur in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt) ohne jede Folgeerscheinung.

6. Beim Menschen (ipse) rief die fünfte, beziehungsweise sechste Generation ein klinisch und mikroskopisch typisches Ulcus molle nach 48 bis 72 Stunden hervor.

Versuch I.: 16. April 1903: Ein Kronenaffe wird mit der neunten, 24 Stunden alten Generation der Stämme I und II an der vorher mit Benzin gereinigten Bauchhaut an je zwei Stellen, links mit Stamm I und rechts mit Stamm II, geimpft.

18. April. Sämmtliche Inokulationsstellen leicht geröthet, geschwellt und mit dünner Borke bedeckt.

22. April. Alle Inokulationsstellen fast fünfpennigstückgross, mit deutlich elevirtem, aber kaum geröthetem Rand und in ganzer Ausdehnung mit dicker, ziemlich fest haftender Borke bedeckt. Der Affe sitzt in gekrümmter Stellung auffallend ruhig in seinem Käfig, vermeidet fast jede Bewegung und macht einen kranken Eindruck; die inguinalen Lymphdrüsen scheinen nicht betheiligt zu sein.

Nach Abhebung der Borken präsentirt sich an allen Inokulationsstellen ein deutliches Geschwür mit unterminirten Rändern und grauem, leicht höckrigem Grunde.

In dem Eiter sämmtlicher Geschwüre ausserordentlich zahlreiche, meist in Gruppen gelagerte Stäbchen, die sich zum Theil in toto färben, zum Theil deutliche Pörfärbung zeigen; die meisten dieser Stäbchen liegen in Leukocyten eingeschlossen. Gramfärbung negativ.

Von dreien dieser Geschwüre wurden 14 Blutagarröhrchen und je ein Fleischwasseragarröhrchen geimpft.

23. April. Im Condenswasser von acht Blutagarröhrchen haben sich neben Coccen auch zahlreiche kürzere und längere Ketten entwickelt. Diese letzteren sind gramunbeständig, unbeweglich und haben dasselbe Aussehen, wie die Condenswasserketten von Streptobazillen. Es gelang nicht, sie in Reinkultur zu züchten.

24. April. Auf den Fleischwasseragarröhrchen sind nur vereinzelte Staphylococcenkolonien gewachsen, auf den Blutagarröhrchen zahlreiche; nur auf einem Röhrchen zwei graue, scheibenförmige, verschiebliche Kolonien, die sich auf Blutagar weiterzüchten liessen und sich als Streptobazillenkolonien erwiesen.

26. April. Mit der dritten Generation dieser Kultur zwei Inokulationen am Abdomen an mir selbst.

29. April. An den Inokulationsstellen haben sich klinisch und mikroskopisch typische Ulcera molliä gebildet.

Das vierte Ulcus wurde exzidirt, in Formol fixirt, in Alkohol ge-

härtet, in Paraffin gebettet, mit polychromem Methylenblau gefärbt und mit verdünnter Glycerinäthermischung differenzirt. Mikroskopisch im Gewebsrande sehr zahlreiche, fast ausschliesslich extracellulär gelagerte Streptobazillenkette.

Die drei Geschwüre, die zur Anlegung von Kulturen gedient hatten, wurden mit concentrirter Karbolsäure geätzt und reinigten sich im Verlaufe der nächsten Tage. Die Exzisionsstelle des vierten Geschwüres wurde nach 36 Stunden schankrös; die Exzisionsränder aufgeworfen, infiltrirt, im Gewebsausstrichpräparat zahlreiche typische Streptobazillen. Trotz wiederholter Aetzung mit concentrirter Karbolsäure nur geringe Tendenz zur Reinigung.

Der Affe, der schon zu Beginn des Versuches einen etwas kränklichen Eindruck gemacht hatte, starb am 30. April. Die Sektion ergab keinen wesentlichen pathologischen Befund.

Versuch 2. 23. April 1903. Ein Javaaffe wird mit 24 Stunden alten Streptobazillenkulturen am Abdomen, das vorher mit Benzin gereinigt wurde, geimpft und zwar links an drei Stellen mit der 12. Generation des Stammes I, rechts ebenfalls an drei Stellen mit der sechsten Generation des Stammes II.

26. April. An allen Inokulationsstellen kleine scharfrandige, flache Geschwüre.

30. April. Die Geschwüre fast fünfpennigstückgross; der Grund grau, fast eben; der Rand ganz leicht infiltrirt, gezähnt, scharf; Belag kaum vorhanden; die Umgebung der Geschwüre fast ohne jede entzündliche Reaktion. In Ausstrichpräparaten der Geschwürsränder finden sich neben grambeständigen Coccen mässig zahlreiche, gramunbeständige Stäbchen, deren Form, Grösse und intracelluläre Lagerung mit grösster Wahrscheinlichkeit dafür sprach, dass es sich bei ihnen um Streptobazillen handele.

Im weiteren Verlauf bildeten sich die Inokulationsulcera spontan zurück. Als der Affe am 10. Mai starb, waren die Geschwüre fast abgeheilt. Die inguinalen Lymphdrüsen blieben klinisch unbetheiligt.

Die Resultate meiner Impfversuche sind also, noch einmal kurz zusammengefasst, folgende:

Sichere Streptobazillenreinkulturen riefen bei einem Kronenaffen Geschwüre hervor, die klinisch und mikroskopisch alle charakteristischen Merkmale des weichen Schankers besaßen. Aus diesen Geschwüren gelang es, auf Blutagar Kulturen zu züchten, die beim Menschen wiederum Ulcera molliä erzeugten.

Die gleichen Impfergebnisse erhielt ich bei einem Javaaffen; nur hatten die Inokulationsulcera bei dieser Affenart einen mehr abortiven Verlauf. Es scheint also die Empfänglichkeit verschiedener Affenarten eine verschiedene zu sein. Dafür sprachen übrigens schon die Versuche Nicolle's, der an einem Semnopithecus, einem Makakoaffen und einer nicht näher bezeichneten Affenart ähnliche Differenzen gefunden hat.

Zum Schluss ist es mir ein aufrichtiges Bedürfniss, meinem früheren hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Neisser, auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen für die bereitwillige Ueberlassung eines so kostbaren Versuchsmateriales.